

SEMNIIFICAȚIA INFECȚIEI CRONICE NAZOFARINGIENE ÎN ARTROPATIA INFLAMATORIE LA COPII

Ninel Revenco^{1,2} – dr. hab. în șt. med., prof. univ., Olesea Grin¹ – secundar clinic,
Livia Bogonovschi¹ – doctorand, Rodica Eremciuc¹ – asist. univ., Silvia Foca^{1,2} – doctorand,
¹IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie,
²IMSP Institutul Mamei și Copilului

Rezumat

Introducere: Artropatia inflamatorie postinfecțioasă este o afecțiune frecventă în practica pediatrică, datorită incidenței crescute a patologiei respiratorii, ORL la copil. Utilizarea irațională a antibioticelor în tratament, a produs o creștere a antibiorezistenței germenilor. **Scopul:** Studiul particularităților clinice, a spectrului bacterian faringian la copii cu artropatie inflamatorie și patologie cronică ORL. **Material și metode:** Studiul, de tip retrospectiv, a inclus cercetarea a 163 de fișe medicale a copiilor cu artropatie inflamatorie. Analiza susceptibilității bacteriene a fost efectuată prin metoda

difuziunii discului. **Rezultate:** Analiza datelor a pus în evidență o oligoartrită inflamatorie acută (69,3%), asimetrică, cu implicarea articulațiilor membrului inferior (genunchi 77,3%, gleznă 36,8%) și coloanei vertebrale în 23,3%. Cei mai frecvenți agenți bacterieni izolați au fost: *Str. β hemolyticus* în 61,3% și *S.aureus* în 59,5%, iar cu o incidență sub 2% - *H.influenzae*, *E.colli*, *Kl.pneumoniae*, *Str.pneumoniae* și *Ps.aeruginosae*. Antibioticograma a notat rezistență crescută a *Str. β haemolyticus* penicilinele semisintetice: amoxicilina în 47,5% și amoxiciline/clavulanate în 20%. Rate înalte a antibioretistenței au fost înregistrate și la macrolide: azitromicina în 45,2% și erythromicina în 37,2%. Cea mai mare rezistență a *Str. β haemolyticus* a fost înregistrată la sulfamethoxazole/trimethoprim în 64,2%. **Concluzii:** Cel mai frecvent microorganism întâlnit la copii cu artropatie inflamatorie este *Str. β haemolyticus*. Conform studiului nostru cea mai mare rezistență s-a înregistrat față de peniciline semisintetice și macrolide-antibiotice de primă linie în tratamentul infecțiilor ORL.

Cuvinte-cheie: artropatie inflamatorie, infecție nazofaringiană, *Str. β haemolyticus*, antibioretistență

Summary. The role of chronic nasopharyngeal infection for the inflammatory arthropathy in children

Background: Post infectious inflammatory arthropathy is a common pathology seen in the pediatric practice, due to the high incidence of respiratory and ORL diseases in children. The irrational use of antibiotics has increased the antibacterial resistance of the pathogenic microorganisms. **Aim:** To analyze clinical features, bacterial biofilms in the faringeal smear and the antibiogram in children with inflammatory arthritis. **Methods and materials:** We present a retrospective study which included 163 medical histories of children with inflammatory arthritis. The analyze of the antibacterial susceptibility was made by the disk diffusion method. **Results:** Data analyze put in evidence an acute, asymmetric, additive inflammatory oligoarthritis (69,3%), involvement of the lower extremity (knees- 77,3%, ankles- 36,8%), and symptomatic inflammatory back pain (23,3%). As most frequent pathogenic bacterial strains was – *Str. β hemolyticus* in 61,3% cases and *S.aureus* in 59,5% cases. Also were determined with an incidence below 2% - *H.influenzae*, *E.colli*, *Kl.pneumoniae*, *Str.pneumoniae* and *Ps.aeruginosae*. The antibiogram revealed the increased resistance of the *Str. β haemolyticus* for the semisynthetic penicillins: amoxicilline in 47,5% cases and amoxicilline/clavulanate in 20% cases. High rates of antibiotic resistance was also assessed for the use of macrolides: azytromicin in 45,2% cases and erythromicin in 37,2% cases. The higher resistance of the *Str. β haemolyticus* was established for the sulfamethoxazole/trimethoprim in 64,2% cases. **Conclusions:** The most frequent microorganism seen in children with inflammatory arthropathy was the *Str. β haemolyticus*. Based on our study, the higher resistance was for semisynthetic penicillin and macrolides – first line antibiotics used for the treatment of ORL infections.

Key words: inflammatory arthropathy, nasopharyngeal infection, *Str. β haemolyticus*, antibiotic resistance

Резюме. Роль хронической носоглоточной инфекции при воспалительной артропатии у детей

Введение: Постинфекционная воспалительная артропатия часто встречающееся заболевание в практике педиатра за счет высокой распространенности легочной патологии и патологии органов ЛОР у детей. Нерациональное назначение антибиотиков при лечении привело к росту антибиотикоустойчивости микроорганизмов. **Цель:** Исследование клинических особенностей, бактериальный спектр носоглотки у детей с воспалительной артропатией и хронической патологии органов ОРЛ. **Материал и методы:** В ходе ретроспективного исследования было проанализировано 163 историй болезни детей с воспалительной артропатией. Анализ бактериальной чувствительности был осуществлен методом диффузии диска. **Результаты:** Анализ данных выявил острый воспалительный олигоартрит (69,3%), с ассиметричным поражением нижних конечностей (коленного сустава - 77,3%, голеностопного сустава- 36,8%) и поражение позвоночника -23,3%. Наиболее частые бактериальные агенты выявленные при исследовании: *Str. β hemolyticus* 61,3% и *S.aureus* в 59,5%, а с распространенностью <2% - *H.influenzae*, *E.colli*, *Kl.pneumoniae*, *Str.pneumoniae* и *Ps.aeruginosae*. Антибиотикограмма отметила повышенную устойчивость *Str. β hemolyticus* к полусинтетическим пеницилинам: амоксицилин в 47,5%, амоксицилин/клавуланат в 20%. Высокие показатели антибиотикоустойчивости были зарегистрированы и к макролидам: азитромицин 45,2% и эритромицин в 37,2%. Самая высокая устойчивость *Str.β haemolyticus* выявлена к сульфаметаксазолу/ триметоприму в 64,2%. **Выводы:** Самым частым микроорганизмом у детей с воспалительной артропатией является *Str. β haemolyticus*. По данным нашего обследования самая высокая устойчивость зарегистрирована к полусинтетическим пеницилинам и макролидам- антибиотикам первой линии при лечении инфекций органов ЛОР.

Ключевые слова: воспалительная артропатия, ЛОР инфекции, *Str. β haemolyticus*, антибиотикоустойчивости

Introducere

Artropatia inflamatorie postinfecțioasă este o afecțiune frecventă în practica pediatrică, datorită incidenței crescute a patologiei respiratorii, ORL la copil. Germenii patogeni ce populează cavitatea bucală

sunt de ordinul zecilor de milioane și sunt din genul streptococilor, stafilococilor, enterobacteriaceelor etc. Mulți germeni din aceste familii populează în mod normal mucoasele, tegumentele, dar în condiții speciale acești germeni pot provoca grave patologii, unele

cu risc vital [4,10]. Grupul A de streptococi constituie cauza bacteriană cea mai frecventă de faringită; sunt, de asemenea, implicate, deși mai puțin frecvent, și alte bacterii ca *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Neisseria gonorrhea* și *Arcanobacterium haemolyticum* [2,12].

Cel mai frecvent agent bacterian ce stă la originea artropatiei inflamatorii la copil este streptococul beta hemolitic de grup A, care este responsabil de faringite în 20-30% cazuri [2]. Faringita streptococică afectează cel mai frecvent copiii de la 5-15 ani, cu o frecvență înaltă în regiunile cu climă temperată, cu o incidență maximală iarna și primăvara. Microorganismul de asemenea poate fi întâlnit și în absența simptomelor unei infecții, situație întâlnită la purtători în aproximativ 10% la copii de vârstă școlară, și mai puțin la adulți. Distribuția artropatiei inflamatorii poststreptococice este bimodală, cu un peak la vârsta de 8-14 ani și altul la 21-37 ani. În contrast cu reumatismul articular acut care are un singur peak în jurul vârstei de 12 ani, iar artrita reactivă (intestinală și urogenitală) la fel cu un singur peak la vârsta de 27-34 ani. Ambele sexe sunt în mod egal afectate [2,6,11]. Faringita streptococică este factor trigger al următoarelor sindroame postinfecțioase: reumatismul articular acut, artropatia inflamatorie și glomerulonefrita poststreptococică. Reumatismul articular acut, actualmente este o patologie nespecifică țărilor înalt dezvoltate, dar rămâne principala cauză a cardiopatiei dobândite la copil în țările în curs de dezvoltare precum India, Africa sub Sahariană și unele regiuni ale Australiei [8,12].

Clasic, artropatia inflamatorie apărută în urma unei infecții orofaringiene este atribuită streptococului beta hemolitic, care este o formă frustră a febrei reumatismale și, care spre deosebire de aceasta are un risc minim sau absent de apariție a carditei [5,8,11].

Artropatia inflamatorie este definită ca o complicație aseptică apărută în legătură cu un focar infecțios de la distanță apărută în decurs de la 1-4 săptămâni după un episod acut de faringită/tonsilită [3,7,11]. Au fost descrise studii pe copii (Simonini et al.) cu artropatie inflamatorie poststreptococică la care artrita a apărut la 4-12 zile după suportarea unei faringite [11].

Clinic, artropatia este caracterizată prin restricția mișcărilor articulare asociată cu tumefiere, căldură locală, hiperemie și durere la mobilizarea articulară. Artropatia inflamatorie se descrie ca o artrită oligoarticulară, non migratorie, asimetrică, cu implicarea articulațiilor mari ale membrelor inferioare (genunchi, glezne), dactilită, entezită și a coloanei vertebrale [1].

Gravitatea complicațiilor pe care le produce infecția cronică nazofaringiană cu streptococ beta-he-

molitic impune o abordare în vederea sanării focarului de infecție. Faringita cu streptococ A beta-hemolitic este singura formă de faringită bacteriană care obligatoriu necesită tratament cu antibiotic [12].

Utilizarea irațională a antibioticelor în tratament, a produs o creștere a antibiorezistenței germenilor. Prezentarea ultimelor date referitor la prezența tulpinilor bacteriene de la nivel orofaringian la copii cu artropatii inflamatorii, evaluarea susceptibilității bacteriene va facilita tactica practicianului în vederea tratamentului empiric antibacterian al faringitelor și amigdalitelor cronice.

Ipoteza de cercetare

Studiul particularităților clinice, a spectrului bacterian faringian la copii cu artropatie inflamatorie și patologie cronică ORL.

Material și metode

Studiul, de tip retrospectiv, a inclus cercetarea fișelor medicale ai copiilor cu artropatie inflamatorie internați în secția Reumatologie pediatrică, Institutul Mamei și Copilului. Grupul de studiu a constituit 163 copii, la care s-au evidențiat următoarele: vârsta, sexul, prezența sindromului articular, redorii matinale, metodependenței, durerilor la efort, articulațiile afectate, numărul articulațiilor afectate NAD, numărul articulațiilor tumefiate NAT, scala vizuală analogă a durerii SVAD, prezența faringitelor, amigdalitelor, frecvența acestor manifestări, reacția locală din partea sistemului limfatic, rezultate frotiu faringian, prezența germenilor, asocieri ale acestora și susceptibilitatea antibacteriană. Analiza susceptibilității antimicrobiene a fost efectuat prin metoda difuziunii discului.

Rezultate

Media vârstei eșantionului studiat a fost 11,30 ± 0,3 ani, cu înregistrarea unei incidente minime la artropatiei inflamatorii la copii la grupul de până la 5 ani (12,9%), cu o tendință de creștere la următorul grup de vârstă 6-10 ani (23,9%). Cel mai frecvent grup afectat de artropatia inflamatorie postinfecțioasă a fost grupul copiilor de vârstă prepubertară și pubertară 11-14 ani (36,8%) și, copiii adolescenți 15-18 ani (26,4%). Sexul feminin a fost mai frecvent afectat în proporție de 60,1%.

Caracteristica sindromului articular: prezența artralgiilor a fost decelată la aproape toți copiii (98,1%), asocierea acestora cu artrită la aproape jumătate din copii (46,6%). Redoare matinală au prezentat 41 copii (25,1%), de scurtă durată în 46,3% cazuri. Dureri la efort au manifestat 72 copii (44,1%), iar acuze la artralgiile metodependente au fost atestate la 42 copii (25,8%). Examinarea articulațiilor afectate a evidențiat următoarele: articulația cea mai afectată a fost articulația genunchiului (77,3% din subiecți au

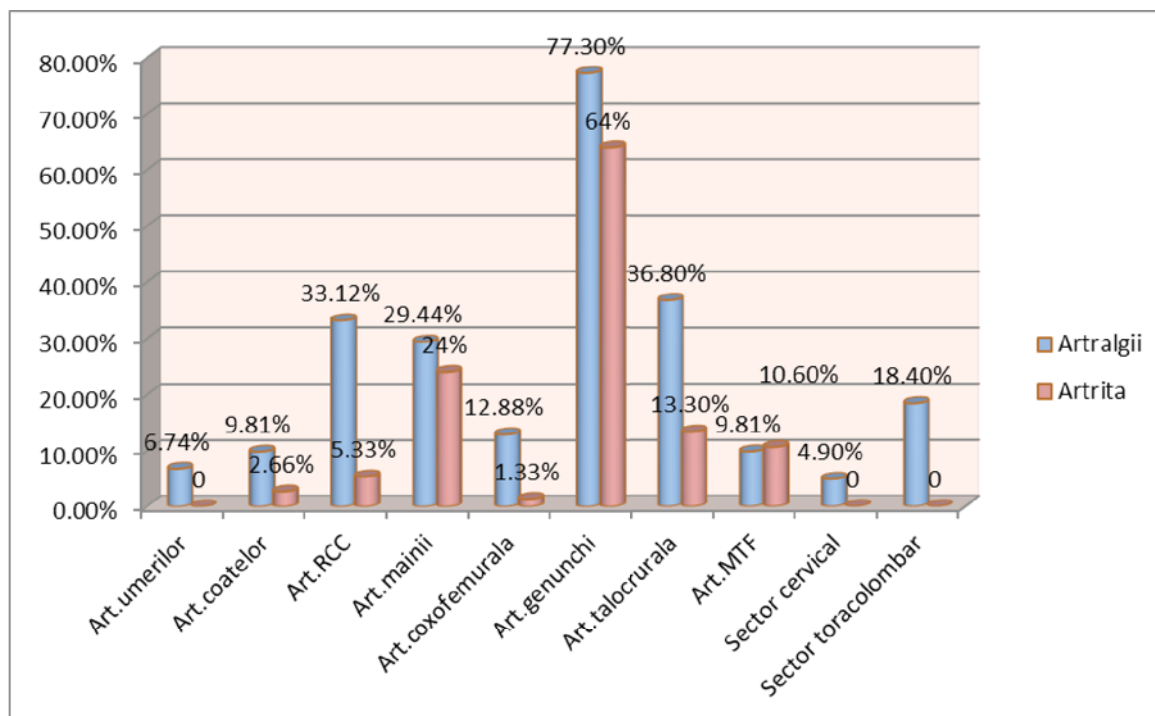


Diagrama 1. Articulațiile afectate la pacienții cu artropatie inflamatorie

prezentat sindromul dolo, iar 64% artrita), urmată de articulația talocrurală (36,8% cu artralgie și, respectiv, 13,3% cu tumefiere articulară) și, articulațiile mici ale mâinii (RCC, MCF, IFP) cu acuze din partea a o treime din respondenți. Este necesar de precizat prezența afectării scheletului axial (sectorului cervical și toracolombar). Analiza numărului articulațiilor dureroase - NAD, numărului articulațiilor tumefiate - NAT a depistat o prevalență a afectării oligoarticulare (NAD -58,7% și, respectiv, NAT- 69,3%) [diagrama 1].

Studiul intensității sindromului artralgie (SVAD) a notat următoarele date: artralgie ușoare și moderate au acuzat aproape toți copiii (88,1%), dureri severe înregistrându-se doar la 11,9% copii.

Pentru a sprijini diagnosticul clinic de faringită cu streptococul beta-hemolitic de grup A au fost elaborate un număr de criterii (criteriile Centor), care includ: prezența exsudatului amigdalian (hiperemie, depuneri), limfadenopatia ganglionilor cervicali anteriori, absența tusei, prezența unui istoric de febră

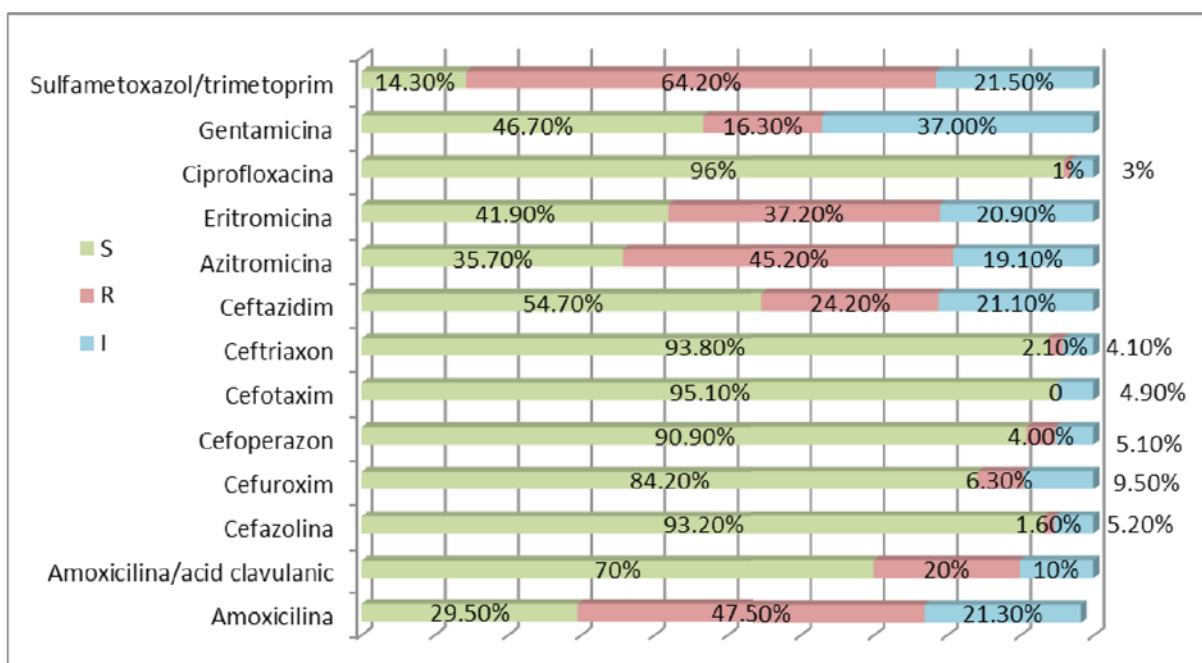


Diagrama 2. Susceptibilitatea antibacteriană al Str.beta-hemolitic

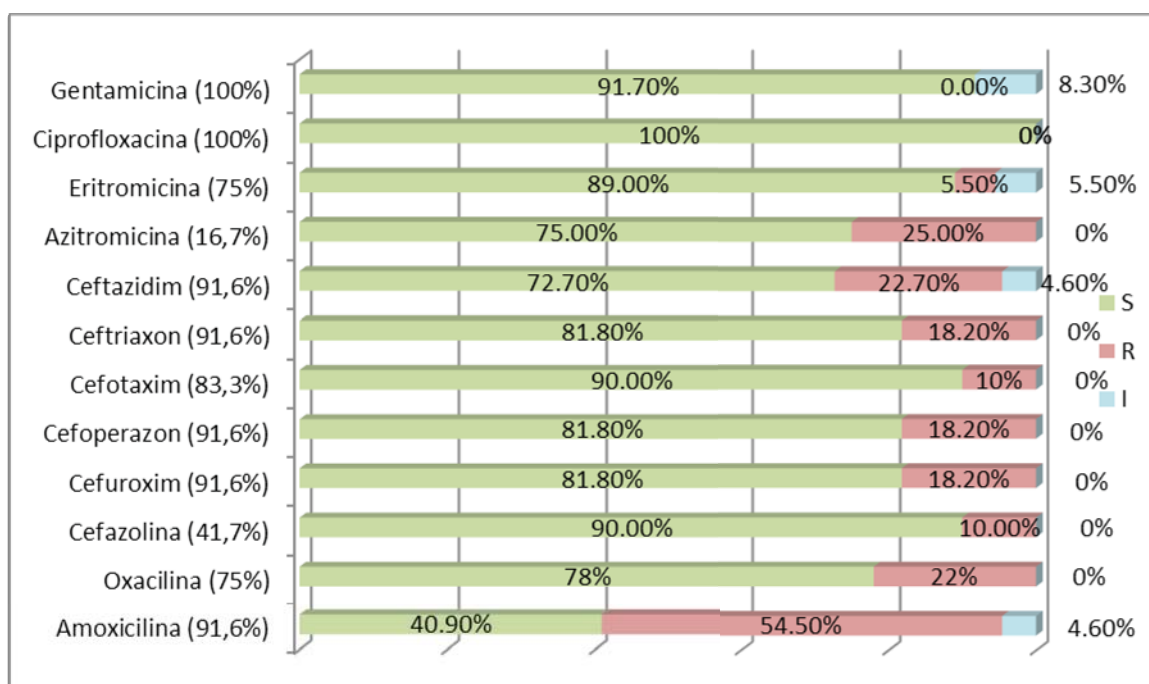


Diagrama 3. Susceptibilitatea antibacteriană al stafilococului auriu

[9]. Astfel prezența unui exudat amigdalian la momentul spitalizării sau anterior cu până la 4 săptămâni a fost notat în 90,2%. Frecvența anuală a fenomenelor infecțioase a fost apreciată ca frecventă în 61,9% cazuri. Reacția locală din partea ganglionilor limfatici manifestat prin limfadenopatia ganglionilor limfatici cervicali anteriori a fost atestată în proporții mari (80,9%). Tusea a fost înregistrată doar în 4,9%. Prezența unui istoric de febră asociat unui fenomen infecțios orofaringian a fost notat la 98,3% copii.

Tulpinile patogene izolate din exudatul faringian au fost următoarele: *Str.β hemoliticus* în titruri crescute (61,3%), *S. aureus* (59,5%), *H. Influenzae* (1,2%), *E. coli* (1,8%), *Kl. pneumoniae* (1,2%), *Str. pneumoniae* (1,8%), *Ps. aeruginosa* (0,6%). Asociere germeni au fost în 29,4%, majoritatea asocierilor constituind-o asocierea *Str.β hemoliticus* cu *S. aureus* în proporție de 23,9%.

Streptococul beta-hemolitic a fost sensibil la ciprofloxacină în majoritatea cazurilor (96%), la antibioticele din grupul cefalosporinelor în următoarele proporții: cefotaxim (95,1%), ceftriaxon (93,8%), cefazolina (93,2%), cefoperazon (90,9%), cefuroxim (84,2%), ceftazidim (54,7%). A fost notată o rezistență crescută a streptococului față de penicilinele semisintetice: amoxicilină (47,5%), iar amoxicilină în asociere cu acid clavulanic 20% cazuri. Rezistență crescută a streptococului beta-hemolitic față de antibioticoterapie a fost înregistrată și în cazul macrolidelor: la azitromicină rezistenți aproape jumătate din germeni (45,2%), iar la eritromicină în 37,2%. Cea

mai crescută rezistență a germenului față de terapia antibacteriană a fost înregistrată în 64,2% cazuri și a fost față de sulfametoxazol/trimetoprim [diagrama 2].

Antibioticograma *S. aureus* izolat din frotiul faringian a prezentat următorul tablou: sensibilitate față de cefalosporine în următoarele proporții: cefazolina (90%), cefuroxim (81,8%), cefoperazon (81,8%), cefotaxim (90%), ceftriaxon (81,8%), ceftazidim (72,7%), față de macrolide la fel o sensibilitate crescută la azitromicină de 75%, iar la eritromicină de 89%. Rezistență sporită a fost depistată în cazul amoxicilinei cu rezistența germenului în 54,5% cazuri [diagrama 3].

Discuții

Artropatia inflamatorie poststreptococică se consideră o prezentare clinică a febrei reumatismale incompletă, este o artropatie reactivă cauzată de infecția streptococică, dar care nu întâlnește criteriile majore ale febrei reumatismale acute [8]. Incidența maximală se întâlnește la copiii de vârstă pubertară și adolescenți, date demonstrate și de studiul nostru, cu afectare maximală la copiii de vârstă de 11-14 ani și o medie a vârstei de $11,3 \pm 0,3$ ani. Însăși conform definiției, artropatia inflamatorie este o oligoartrită asimetrică cu afectare preponderentă a articulațiilor mari ale membrilor inferioare: studiul a evidențiat NAD cu afectare oligoarticulară în 58,7% cazuri și NAT 69,3% cazuri, cu implicare maximală a articulațiilor genunchilor în peste 77,3% cazuri, a articulațiilor talocrurale în peste 36,8% din copii, iar la o 1/5 au fost afectate și articulațiile coloanei vertebrale. Caracte-

rul artralgiilor, prezența redorii matinale și durata acesteia sunt alte criterii importante în diagnosticul artropatiei inflamatorii vs AJI, astfel intensitatea durerii resimțită de copii a fost ușoară și moderată în majoritatea cazurilor, metodepende și la efort fizic, iar redoarea matinală de scurtă durată a fost notată doar la 25% cazuri.

Fișele studiate au arătat prezența infecțiilor ORL la peste 90% din copii (faringite, amigdalite). Limfadenopatia reactivă locală la acest focar de infecție a fost atestat în peste 80,9%. Prezența acestor două criterii clinice sunt sugestive pentru prezența streptococului beta hemolitic.

Conform literaturii, cel mai frecvent germene patogen din orofaringe responsabil de sindromul articular la copii este streptococul beta-hemolitic de grup A. Izolarea acestui germene a fost posibilă în cadrul studiului, prin prelevarea frotiurilor din orofaringe, cultura și studiul antibioticogramei. Streptococul beta-hemolitic a fost izolat în peste 60% cazuri în titruri patologice, iar S.aureus în peste 50% (titru patologic și de purtător). O altă investigație recomandată în cazul unei prevalențe mai mari de 20% a faringitelor poststreptococice (conform ghidurilor internaționale) este și testul rapid de detectare a antigenului, care împreună cu cultura microbiană și antibioticograma este cea mai bună strategie cost eficacitate în aceste condiții [3].

Antibioticograma a notat următoarele: o rezistență crescută a germenului Str. beta-hemolitic la amoxicilină (47,5%) și față de azitromicină (45,2%), antibioticele care, conform ghidurilor internaționale (ACP, AAFP, CDC, IDSA, AHA), sunt recomandate ca terapie de primă linie în infecțiile poststreptococice și, respectiv, ca terapie alternativă (pentru pacienții cu alergii la peniciline) [12]. Sensibilitate crescută a streptococului a fost în cazul formelor parenterale de cefalosporine (cefazolină, cefoperazon, ceftriaxon, cefotaxim), dar și față de formele orale de cefuroxim, amoxicilină protejată.

În cazul stafilococului, cea mai înaltă rată de rezistență a fost notată la fel la amoxicilină (54,5%), și cu o sensibilitate în proporție mare față de cefalosporine.

Concluzie

Artrita reactivă postinfecțioasă este un fenomen frecvent întâlnit la copii, datorită incidenței înalte a patologiilor ORL. Agentul etiologic principal rămâne streptococul beta hemolitic, care prezintă o înaltă antibioreticorezență la antibioticele de primă intenție-amoxicilina și azitromicina.

Bibliografie

1. Gerber Michael A., MD et al. *Prevention of Rheumatic Fever and Diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis*. Circulation. 2009;119:1541-1551.
2. Linder Jeffrey et al. Antibiotic treatment of children with sore throat. JAMA. 2005;294 (18):2315-2322.
3. Mackie S.L, A. Keat. *Poststreptococcal reactive arthritis: what is it and how do we know?* Rheumatology 2004;43:949-954.
4. Mazur Elżbieta. *Management of acute streptococcal pharyngitis: still the subject of controversy*. Cent. Eur. J. Med. 2013; 8(6):713-719.
5. Pleșca Doina Anca; Monica LUMINOS et al. *Postinfectious Arthritis in Pediatric Practice MAEDICA – a Journal of Clinical Medicine* 2013; 8(2): 164-169.
6. Popescu V. *Infecțiile căilor aeriene superioare*. Revista română de pediatrie – VOL. LVI, 2007;1:30-37.
7. Riise O et al. *Recent-onset childhood arthritis—association with Streptococcus pyogenes in a population-based study*. Rheumatology 2008;47:1006-1011.
8. Riise O. et al. *Incidence and characteristics of arthritis in norwegian children: A population based study*. Pediatrics, American Academy of Pediatrics, february 2008, volume 121/issue 2.
9. Roggen I., van Berlaer G., Gordts F., et al. *Centor criteria in children in a paediatric emergency department: for what it is worth*. BMJ Open 2013; 3:e002712. doi: 10.1136/bmjopen-2013-002712.
10. Sarrell E. Michael, Shmuel M. Giveon. *Streptococcal Pharyngitis: A Prospective Study of Compliance and Complications*. Volume 2012, Article ID 796389, 8 pages.
11. Uziel Y., Liat Perl et al. *Post-streptococcal reactive arthritis in children: a distinct entity from acute rheumatic fever*. Pediatric rheumatology 2011, licensee BioMed Central Ltd. <http://www.ped-rheum.com/content/9/1/32>.
12. Wessels Michael R., M.D. *Streptococcal Pharyngitis*. N Engl J Med 2011;364:648-655.